FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE -

PARIJS

99

ANNÉE 1972

N°_____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Patricia TORTOLANI

Née le 27 Février 1941 à Montreuil-sous-Bois

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS D'ANTIDIURESE PROVOQUES PAR L'OCYTOCINE

Président : M. BRICAIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE -

ANNÉE 1972 N°_____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Patricia TORTOLANI

Née le 27 Février 1941 à Montreuil-sous-Bois

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.....

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS D'ANTIDIURESE PROVOQUES PAR L'OCYTOCINE

Président : M. BRICAIRE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- A MES PARENTS

- A JEAN PIERRE

- A MES ONCLES, TANTES, GRANDS-PARENTS

- A MES AMIS

- A CHARLOTTE

A Monsieur le Professeur BRICAIRE

Qui a bien voulu me faire l'honneur de présider ma thèse.

Avec tous mes remerciements.

Au Docteur SANTARELLI

Que je remercie pour m'avoir soutenue
dans les épreuves difficiles.

Aux Docteurs : FOURNET

DE PARIENTE

HENRION

OLIVIER

A MES PATRONS D'EXTERNAT

- M. le Professeur VERNE
- M. le Professeur HEPP
- M. le Professeur LEREBOULLET
- M. le Professeur CONTE
- M. le Professeur ANDRE
- M. le Professeur SALET
- M. le Professeur LEVY
- M. le Professeur MERGER

I- INTRODUCTION

Les propriétés ocytociques de l'extrait du lobe postérieur d'hypophyse sont connues depuis le début du siècle, et elles ont été largement utilisées en obstétrique. Plus récemment on disposa de la forme synthétique de l'hormone, et surtout au lieu de l'injection intra-musculaire, aux effets brutaux et souvent dangereux, il fut possible de recourir à l'administration lente, en perfusion veineuse, ce qui permit de mieux doser une action reconnue avantageuse dans de nombreux cas. Mais si dans une première période marquée de complications graves, souffrance du foetus, rupture utérine, l'emploi de l'ocytocine donna lieu à maintes critiques et réserves, dans une seconde période, ces dangers furent écartés, mais d'autres incidents surgirent, d'ordre hormonal et non plus mécanique : l'effet anti-diurèse put ainsi aboutir à la constitution d'un syndrome d'intoxication hydrique, tel celui décrit par SCHWARTZ BARTTER, et qui lui aussi représentait une grave menace pour la parturiente et son enfant.

A vrai dire, les observations d'intoxication hydrique par ocytocine sont surtout trouvées dans la littérature étrangère, anglo-saxonne en particulier. Faut-il incriminer la nature de la préparation hormonale, sa posologie, son mode d'administration ? Toujours est-il que de telles complications nous ont paru offrir un intérêt particulier, tant pratique que dogmatique, méritant une étude approfondie.

Il est en effet assez curieux qu'une première période d'utilisation de l'ocytocine ait été marquée d'accidents mécaniques, imputables à la brutalité de l'action de doses beaucoup trop fortes et en tous cas non nuancées, s'exerçant sur le muscle utérin, tandis que la seconde période, plus récente, ait connu des complications cette fois d'ordre humoral, les perturbations profondes de l'équilibre hormonal entrainant une rétention hydrique, par ce que l'on a appelé "sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique".

Pourtant, il est de l'avis de tous que les propriétés hormones et biochimiques de l'ocytocine sont intéressantes, et que leurs applications, d'abord exclusivement obstétricales, aient pu être étendues à de nouveaux domaines, en particulier celui de la neuro-chirurgie. En somme, chaque fois que la sécrétion de l'hormone antidiurétique est en cause, l'ocytocine peut soit trouver des indications pour la correction du déséquilibre hormonal et biochimique, soit être au contraire rendue responsable de la survenue de telles perturbations.

Nous avons donc pensé qu'un travail consacré à l'ocytocine sous l'angle à la fois pratique, indications mais aussi risques, et dogmatique, mécanisme physiologique de l'action de l'hormone, pathogénie des accidents parfois observés, venait bien à son heure. Nous avons donc établi et suivi le plan que voici :

- historique, permettant de suivre l'évolution des idées sur la question, depuis le début du siècle ;
- indications en obstétrique, en neuro-chirurgie ;
- accidents d'antidiurèse parfois observés ;
- physiopathogénie de ce type de complications.

II- HISTORIQUE

On peut considérer l'emploi de l'hormone ocytocique de lobe postérieur de l'hypophyse comme l'une des plus importantes acquisitions de l'obstétrique moderne. Trois étapes en ont marqué le déroulement.

La première étape remonte au début de ce siècle, avec la découverte, par DEAN en 1906, de la découverte des propriétés ocytociques de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse. Pendant une longue période de temps cependant, l'usage de l'extrait post-hypophysaire au cours de l'accouchement ne fut pas admis sans réserve. Longtemps, on le considérait comme contre-indiqué chez les primipares. Mais il faut dire aussi que maniée sans prudence, à doses anormales, la préparation provoqua de véritables désastres. Les effets en étaient en effet brutaux, explosifs, s'exerçant sur tous les éléments de la contraction utérine, et en tous cas très éloignés d'une action physiologique proche du travail obstétrical spontané, normal. On créait ainsi un état véritablement pathologique, menaçant de souffrance l'enfant in utero, et de rupture utérine la parturiente. On comprend alors que certains auteurs, certaines Ecoles, jetèrent un véritable interdit sur l'emploi de l'ocytocine. Le fait curieux est qu'il fallut un certain temps pour que l'on réalise que ces accidents provenaient davantage d'une mauvaise méthode d'utilisation, que de méfaits inhérents à la drogue elle-même. "Le mauvais usage d'un médicament n'aurait pas dû rendre aveugle sur ses bienfaits, qui étaient déjà grands (MERGER, LEVY et MELCHIOR). Il faut certainement tenir compte des variabilités de la

réceptivité utérine, de l'imprévisibilité du degré de réaction contractile ; pourtant dès les premières décennies du siècle, il existait des moyens de corriger ce qui somme toute provenait d'excès. C'est pourquoi en 1930 JEANNIN conseiller de mélanger, dans la même seringue, l'hormone post-hypophysaire et la spasmalgine. Conseil qui fut accueilli par des sarcasmes, alors qu'aujourd'hui il est devenu usuel dans les méthodes d'accouchement dirigé d'associer l'action dynamique à l'action frénatrice.

La seconde étape date de 1948, lorsque THEOBALD introduisit le mode d'administration par perfusion intra-veineuse lente de l'hormone post-hypophysaire diluée ; ce qui lui permit de démontrer que la plupart des accidents observés jusqu'alors étaient bien dûs à une posologie excessive, à une concentration excessive, à une brutalité de l'administration. Les quantités injectées même dites filées, nous apparaissent aujourd'hui énormes, et elles présentent en outre l'inconvénient d'échapper au contrôle, une fois poussées dans le muscle. La voie intraveineuse a permis au contraire de recourir à des doses de l'ordre de la milli-unité, de ralentir le débit et même de l'interrompre la posologie a ainsi pu être, à tout moment, adaptée aux réponses de l'utérus ; l'action pharmacodynamique a ainsi pu être maintenue dans des limites physiologiques. Ainsi, après l'étape de sa découverte, puis l'étape de son mode d'administration avec maitrise de ses effets, l'ocytocique est entré dans sa troisième étape, qui est celle de la perfection pharmacologique : on disposa en effet d'un produit pur, à effet ocytocique exclusif, synthétique. TUPY et DUVIGNAUD en réussissant la première synthèse d'une hormone polypeptidique, ont bien mérité leur prix Nobel. Puis vint la préparation de l'ocytocine à l'échelon industriel. Commercialisée en France par les Laboratoires Sandoz, sous le nom de syntocinon, l'ocytocine synthétique se montre dotée de deux avantages principaux :

- d'une part, le produit est dépourvu de la fraction anti-diurétique et vaso-pressive dont les extraits naturels ne peuvent être tout à fait débarrassés : fraction gênante dans certaines circonstances cliniques. Il nous restera à expliquer cependant la survenue d'un syndrome d'intoxication hydrique, encore récemment signalé ;

- d'autre part, le produit est titré avec précision.

En 1955, SMYTH proposa une méthode d'épreuve à l'ocytocine susceptible d'apprécier l'aptitude de l'utérus gravide au travail, ce qui devait donner des résultats variables, et parfois même contradictoires. L'épreuve devait être reprise en 1963 par SAS, KOVACS et UHLARIK, nous y reviendrons à propos de la physiologie et de la physiopathogénie de l'action de l'ocytocine. En 1957, SCHWARTZ, BENNETT, CURELOP et BARTTER décrivaient un syndrome de perte rénale de sodium avec hyponatrémie, provenant probablement d'une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique ; nous verrons que l'ocytocine peut être capable de provoquer une telle déperdition. La même année 1957, BRUNNER, KUSCHINSKY, MUNCHOW et PETERS montraient les effets de l'ocytocine naturelle et de la forme synthétique sur la clearance créatinique, sur l'élimination de sel et d'acide chez le Rat femelle, enfin sur la diurèse humaine. FREY et KERP, deux ans plus tard, montraient l'existence d'un antagonisme entre vasopressine et ocytocine. Puis en 1960, CROSS, DICKER, KITCHIN, LLOYD et PICKFORD ont montré les effets de l'ocytoxine sur l'excrétion hydrique et électrolytique chez l'homme. C'est également de la diurèse que BRUNDIN et ENSTROM se sont occupés, également en 1960, pendant le travail spontané et le travail provoqué par ocytocine. L'année suivante, 1961, KUMAR et RUSSER ont montré que les perfusions d'ocytocique Syntocinon, à débit très lent puis progressivement augmenté pouvaient provoquer un avortement thérapeutique lorsque la grossesse évolue depuis plus de trois mois, et afin d'éviter l'hystérotomie abdominale. ABDUL-KARIM

et ASSALI ont étudié la même année, 1961, la fonction rénale chez la femme enceinte, et l'action de l'ocytocine sur l'hémodynamique, l'excrétion hydrique et électrolytique au cours de la grossesse. LIGGINS en 1962, utilise des doses élevées de syntocinon en perfusion intra-veineuse dans le traitement des avortements, sujet également traité par J.H. RAVINA la même année. Mais c'est également en 1962, que fut rapporté par LIGGINS, le premier cas d'une femme enceinte recevant une perfusion intraveineuse continue d'ocytocine qui présenta un syndrome d'intoxication hydrique. Une telle observation devait susciter de nombreuses recherches qui établir que l'ocytocine possède une activité antidiurétique 100 fois plus élevée, à dose égale, que celle de la pitressine ou vasopressine, effet provenant d'une action directe sur le rein, et non d'une stimulation de l'hormone antidiurétique, puisque l'action se poursuit dans le diabète insipide et chez les volontaires normaux dont la sécrétion d'hormone antidiurétique a été bloquée préalablement par alcoolisation. WHALLEY et PRITCHARD en 1963 ont observé en l'espace de huit mois, deux cas d'intoxication hydrique par perfusion d'ocytocine au cours du travail ; la même année, 1963, PITTMAN en apporte de nouveaux exemples, tandis que BURT et Collaborateurs décrivent l'action de l'ocytocine synthétique sur la teneur du plasma en acides gras non esterifiés, en triglycérides et en glucose. POTTER en 1964, cite des exemples de rétentions hydriques par ocytocine ; MERGER, LEVY et MELCHIOR en 1964, également montrent ce que l'on peut attendre des perfusions lentes d'ocytocine synthétique au cours du travail. C'est en neuro-chirurgie que BERNARD-WEIL et M. DAVID ont cherché à influencer le dérèglement biochimique parfois observé en neuro-chirurgie, et représenté par une hyperhydratation cellulaire et oedème cérébral par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, par des doses faibles d'A.C.T.H. associées à des doses progressivement croissantes d'ocytocine. Les premiers résultats retiendront l'attention des endocrinologistes et des neuro-chirurgiens.

BALASSE et RASIO en 1965 ont précisé le mécanisme d'action de l'ocytocine sur la concentration plasmatique des acides gras libres chez le Chien. WAGNER utilise des solutions salines hypertoniques intra-amniotiques pour déclencher le travail. P.H. THIBAULT en 1966 commente les observations de syndrome de SCHWARTZ-BARTTER sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, à la suite de l'emploi d'ocytocine ; ce sont de fortes doses d'ocytocine synthétique qui ont provoqué une intoxication hydrique chez la malade de SILVA et ALLAR, chez celle de SELF, chez celle de BERNARD-WEIL. SAUNDERS et MUNSICK montrent les effets antidiurétiques de l'ocytocine chez des femmes dans le post-partum. BARTTER et SCHWARTZ reviennent en 1967 sur le syndrome qui porte leur nom, avec sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. LILEN en 1968, apporte un nouveau cas d'intoxication hydrique par ocytocine chez une femme à terme. KLEINKNECHT, ROSSELIN, TCHOBROUTSKY et DOLAIS montrent en 1969, que l'injection intra-veineuse d'ocytocine synthétique - de même que de lysine-8-vasopressine agit sur les taux plasmatiques d'hormone de croissance ; d'hormone folliculostimulante ; d'insuline.

Citons encore en 1969, l'observation de JOSEY, PINTO et PLANT concernant une intoxication hydrique par ocytocine, celle de EILCK et DORR (1970) caractérisée par des crises convulsives type grand mal ; les deux cas enfin rapportés en 1972 par DEV RAJ GUPTA et COHEN relatifs à des syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique chez une V. pare et chez une nullipare. Ces observations sont suivies de commentaires physiopathologiques fort pertinents, mais aussi de remarques cliniques, pratiques, susceptibles d'alerter l'observateur avant que ne surviennent les manifestations convulsives généralisées. L'intoxication hydrique dans ses formes modérées et à sa phase initiale, s'annonce par de la céphalée, des nausées et vomissements, un état confus, un malaise subjectif.

L'arrêt immédiat de la perfusion d'ocytocine et de toute administration de liquide doit rétablir la situation. Dans les cas sévères, l'injection intra-veineuse de solution chlorurée à 3 % doit s'ajouter aux mesures précédentes.

L'ocytocine synthétique, en perfusion veineuse lente, connait actuellement de nombreuses indications, et donne des résultats suffisamment satisfaisants pour qu'on ne renonce pas à la préparation, mais qu'on en surveille correctement l'administration ...

III- LES INDICATIONS DE L'OCYTOCINE

Au départ, l'ocytocine a été exclusivement utilisée en obstétrique, dans le but de déclencher, de renforcer, d'entretenir les contractions utérines au cours du travail. Mais une fois mieux connu le mécanisme hormonal et biochimique de son action, ses indications se sont étendues aux syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, en particulier en neurologie et en neuro-chirurgie. C'est par là que nous commencerons, parce que les accidents thérapeutiques observés ne l'ont été qu'en obstétrique, et qu'ainsi il était logique de passer directement des indications aux complications survenant dans des conditions identiques.

A/ En neurologie et neuro-chirurgie.

Le syndrome dit de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, ou d'hypersécrétion post-hypophysaire, absolue ou relative par rapport aux taux de sécrétion cortico-surrénalienne, est fréquemment observé en pathologie cérébrale. BERNARD-WEIL, M. DAVID et PERTUISET ont montré en 1961 qu'un tel syndrome majore la symptomatologie dûe à la lésion focale, parce que, facteur d'hyperhydratation cellulaire, il provoque l'oedème cérébral.

Le traitement des syndromes d'hypersécrétion d'A.D.H. dispose de procédés purement diététiques, restriction d'apport hydrique afin d'éviter l'intoxication par l'eau ; une surcharge hydrique serait également à incriminer si elle pouvait inhiber le fonctionnement de la neuro-hypophyse, mais l'expérience montre que les régulations physiologiques sont, le plus souvent,

absentes dans ces cas pathologiques ; on peut également recourir à un apport sodique modéré, puisqu'une administration massive de chlorure de sodium stimule la sécrétion de l'hormone antidiurétique, ou peut provoquer ou aggraver l'hyponatrémie
- des procédés hormonaux capables de renforcer l'axe antagoniste anté-hypophyso-cortico-surrénalien, et de freiner le fonctionnement neuro-hypophysaire.

Dans la pratique, on a étudié les effets de l'association de doses élevées de cortisol et de doses faibles d'extrait post-hypophysaire : association qui a donné en neurochirurgie des résultats spectaculaires. Puis dans un second temps, on a expérimenté des doses d'A.C.T.H. plus faibles, et une posologie progressive et cyclique plus élevée d'extrait post-hypophysaire. Récemment enfin, BERNARD-WEIL et M. DAVID ont obtenu la régression du syndrome d'hypersécrétion d'hormone antidiurétique par l'adjonction, à des doses faibles d'A.C.T.H., d'ocytocine à doses croissantes.

La technique a comporté d'abord le choix d'un critère d'équilibre hormonal, la clearance de l'eau libre, C FH_2O, qui est abaissée dans les syndromes d'hypersécrétion d'hormone antidiurétique, cela avec d'autant plus de netteté que l'insuffisance cortico-surrénalienne a pu être exclue par des dosages des stéroïdes urinaires. Avec la technique de ROMANI :
15-20 cm3 d'eau par kg de poids du corps administrés à partir de sept heures du matin, urines des cinq heures suivantes recueillies pour la mesure du débit urinaire, pour la mesure de la clearance osmolaire, et pour la détermination de la clearance de l'eau libre, débit urinaire-clearance osmolaire, tous ces chiffres étant rapportés à la minute, on obtient dans les conditions normales une clearance de l'eau libre supérieure à 2 cm3 par minute. L'épreuve ne peut s'appliquer ni aux sujets peu conscients, alors que le syndrome d'hyperpituitarisme postérieur est cependant plus intense, ni à ceux atteints d'hypertension intracrânienne importante, ni enfin aux sujets porteurs de malformations vasculaires.

BERNARD WEIL et M. DAVID ont étudié d'abord les effets globaux de l'association hormonale :

- A.C.T.H. : 19 unités soit 6 unités anciennes par jour, en perfusion de huit heures dans du sérum glucosé isotonique ; ocytocine retard, en commençant par une unité, en augmentant d'une unité par jour sans dépasser 8 à 10 unités. Dans cette première série, on a observé des modifications de l'état clinique, très souvent de l'électro-encéphalogramme, et des variations de la clearance de l'eau libre ;

- puis dans une seconde série, les effets de l'A.C.T.H. et de l'ocytocine ont été étudiés de façon dissociée, en recherchant d'abord les actions gamma isolées de l'A.C.T.H. sur la clearance de l'eau libre. L'ocytocine a été diluée avec du subtosan-retard en vue d'en prolonger l'effet : soit en solution à 25 % polyvinylpyrrolidone, une injection intra-musculaire par 24 heures, soit en solution à 12,5 %, une injection toutes les douze heures.

- lorsque l'A.C.T.H. et l'ocytocine ont été utilisées conjointement d'emblée, dans le cas de clearance de l'eau libre initialement basse, on a pu constater que dans deux cas, cet indice est resté bas, dans aucun cas il ne s'est davantage abaissé, dans six cas il s'est élevé.

Sur les huit cas dans lesquels l'A.C.T.H. a été donnée seule, la clearance de l'eau libre, initialement basse, ne s'est élevée qu'une seule fois, elle s'est abaissée dans trois cas, alors que dans 7 cas sur 8 l'adjonction d'ocytocine a permis d'obtenir une diminution de l'hypersécrétion de l'hormone antidiurétique. On peut donc dire que sur 16 cas, 13 ont été améliorés biologiquement et cliniquement par l'association A.C.T.H. + ocytocine. Des observations illustrent cette efficacité : un homme de 58 ans hospitalisé pour hémiplégie et hypertension intra-crânienne au cours du traitement au bétatron d'un cancer

broncho-pulmonaire ; l'association A.C.T.H. ocytocine a agi favorablement sur la clearance de l'eau libre, la diurèse, l'oedème cérébral péri-métastatique ;

- une femme de 51 ans, hospitalisée pour monoplégie brachiale, aphasie progressive depuis huit mois, compliquées récemment d'obnubilation sans oedème papillaire. L'étiologie était un gliome cérébral qui devait être opéré. L'hormonothérapie associée a eu un effet favorable sur l'état clinique, l'électro-encéphalogramme et la clearance de l'eau libre.

- un homme est hospitalisé pour récidive probable d'adénome chromophobe de l'hypophyse avec hémi-anopsie bitemporale, pan-hypopituitarisme. Au décours de l'intervention, la clearance de l'eau libre devient négative, malgré une corticothérapie avec 50 mg d'hydrocortisone. Pensant à une activité post-hypophysaire antidiurétique, on ajoute de l'ocytocine, qui freine l'hypersécrétion d'hormone antidiurétique ;

- un homme de 35 ans, est hospitalisé pour hémiplégie gauche succédant à un état de mal comitial ; la clearance de l'eau libre est très basse, et ne répond guère aux doses faibles d'A.C.T.H. ; l'adjonction d'ocytocine assure une amélioration clinique et électrique et fait la preuve du rôle spécifiquement antidiurétique de l'hormonothérapie utilisée ;

- une femme de 60 ans entre pour hémiparésie bitemporale par arachnoïdite peut-être spécifique ; ici l'A.C.T.H. seule à faible dose a réussi à rendre la clearance de l'eau libre positive ; il n'était pas indiqué de recourir à l'ocytocine, qui n'agit pas sur une clearance de l'eau libre normale ;

- un homme de 60 ans chez qui on pose le diagnostic d'atrophie cérébrale présente une clearance de l'eau libre basse, encore abaissée par l'A.C.T.H. mais corrigée lorsqu'on y adjoint l'ocytocine ;

- un homme de 41 ans hospitalisé pour céphalées et hémiparésie discrète est soupçonné être porteur d'une lésion expansive ; l'A.C.TH. seule, puis associée à l'ocytocine, assure d'excellents résultats cliniques et permet de conclure au rôle anti-hormone antidiurétique de l'ocytocine.

Celle-ci intervient donc pour freiner la sécrétion de vaso-pressine endogène ; après avoir utilisé les doses faibles ou progressives d'extrait hypophysaire totale, la prescription d'ocytocine a paru être plus avantageuse, en évitant un apport supplémentaire d'hormone antidiurétique. Nous verrons plus loin, à propos de la physiopathogénie des accidents par ocytocine, que le mode d'action de celle-ci est discuté, effet antidiurétique, ou diurétique, peut-être selon la posologie adoptée. En neurochirurgie, le cycle d'administration de l'ocytocine est de une Unité-retard par jour, puis deux le deuxième jour, et ainsi de suite jusqu'à sept unités ; le cycle suivant débutant immédiatement après et pouvant atteindre 8 à 10 unités. Si ces doses sont trop rapidement atteintes, ou notablement dépassées, on risque, dans certains cas extrêmes, de voir survenir la reprise des phénomènes d'hypersécrétion d'hormone antidiurétique, par le mécanisme dit d'échappement. La prescription simultanée d'A.C.T.H. à faibles doses et d'ocytocine semble utile pour assurer un fonctionnement cortico-surrénal normal. Les résultats obtenus chez des malades neurologiques ou neuro-chirurgicaux doivent pouvoir être transposés au traitement général des sécrétions inappropriées d'hormone antidiurétique.

B/ <u>En obstétrique</u> :

C'est l'indication classique, essentielle, primitive de l'ocytocine, et cela dès le début du XX° siècle, nous l'avons dit plus haut. Mais les applications de cette hormone sont diverses, multiples.

L'ocytocine peut servir à apprécier l'aptitude de l'utérus gravide au travail (SMYTH 1955). SAS en 1963, injecte 1 cm3 de la solution d'ocytocine pendant les dix premières secondes de chaque minute pour rechercher la dose minimale capable de provoquer une contraction utérine. La solution d'ocytocine est telle que chaque millilitre contient 0,01 U.I. soit 10 milli-unités. Les contractions utérines sont appréciées par la palpation manuelle ou par le tocomètre. Pendant la seconde moitié de la grossesse, la dose-seuil ne diminue pas, jusqu'à 48 heures avant la parturition : elle est de 0,04 à 0,08 U. Puis elle baisse à 0,02 U. et même au-dessous. Une telle méthode permet de savoir si on pourra provoquer le travail au moyen d'une perfusion d'ocytocine. En effet, si l'épreuve est de 20 milli-unités, l'accouchement provoqué est possible ; si elle est de 40 milli-unités, le déclenchement est impossible, et la césarienne s'impose. L'épreuve à l'ocytocine ne risque pas de déclencher un accouchement prématuré. Dans le cas de menace d'accouchement prématuré, l'épreuve offre un intérêt à la fois diagnostique et pronostique. Elle est de plus très utile pour guider l'accoucheur obligé de provoquer l'accouchement en présence d'une grossesse qui se complique. Mais selon SAS et contrairement à d'autres auteurs, l'épreuve ne permet pas de prédire la date exacte de l'accouchement. En étudiant en même temps l'excrétion des stéroïdes sexuels, il ne semble pas y avoir de corrélation entre le taux de ceux-ci et la réponse à l'épreuve de sensibilité utérine, les deux méthodes pouvant être conjointement ou séparément utilisées pour établir le diagnostic différentiel entre grossesse prolongée et mort intra-utérine du foetus, et pour décider ainsi de la conduite à tenir.

Selon surtout les auteurs américains, tels que KUMAR et RUSSER (1961), les perfusions d'ocytociques peuvent avantageusement remplacer l'hystérotomie abdominale lorsqu'un avortement thérapeutique est indiqué pour interrompre une grossesse évoluant depuis plus de trois mois. L'hystérotomie par voie basse soulève

des difficultés liées à une dilatation insuffisante et à la médiocre qualité de la dynamique utérine dans ces grossesses jeunes. C'est pourquoi, KUMAR et RUSSER ont eu l'idée de recourir aux perfusions d'ocytocine, opinion qui va à l'encontre de la notion classique selon laquelle l'utérus, à cette période de la grossesse est peu sensible aux ocytociques et qu'il est souvent illusoire de vouloir déclencher le travail par ce procédé. KUMAR et RUSSER n'apportaient au départ que quatre observations, mais parfaitement suivies et contrôlées. Dans un seul cas la dilatation a dû être complétée par un procédé instrumental ; un succès complet eut sans doute été atteint par l'augmentation massive du débit de la perfusion. Les essais ont été menés d'une façon absolument physiologique, en notant le nombre de milli-unités passées par minute, l'action sur la contraction utérine : cela par l'emploi d'une pompe à injection et par la mise en place d'un cathéter dans le liquide amniotique. On commence avec un débit très prudent, de 0,5 mu/mn, augmenté progressivement jusqu'à ce que surviennent des contractions effectives. C'est ainsi que dans un cas, au début de la perfusion le tonus de base était de 4 mm Hg, et les contractions étaient rares, irrégulières, d'une amplitude ne dépassant pas 10 mm Hg ; quatre heures et demi plus tard, le tonus de base était entre 4 et 9 mm, les contractions étaient devenues régulières, rapprochées : six en dix minutes, avec une amplitude moyenne de 55 mm Hg. Le débit de la perfusion était alors de 100 mu/mn. A ce stade correspondait, cliniquement, un col en voie d'effacement mais non dilaté. Lorsque le débit de la perfusion fut élevé à 250 mu/mn, le tonus de base s'éleva nettement, les contractions se rapprochèrent sans augmenter d'amplitude : c'était donc un tracé de tétanisation, qui commanda le râlentissement de la perfusion, ce qui fit réapparaitre un tracé satisfaisant, le débit étant réduit à 20 mu/mn. Après dix heures de perfusion, le col était totalement effacé. Il fallut encore 23 heures de perfusion pour obtenir une dilatation suffisante, de trois travers de doigt, permettant la rupture des

membranes et l'expulsion spontanée et complète du foetus et du placenta : la dose totale d'ocytocine avait été de 180 unités. Les trois autres avortements thérapeutiques ont été obtenus après 51 heures, 18 heures et 13 heures de perfusion respectivement, et des doses de 3.140 unités, 720 unités et 10 unités respectivement. L'âge des grossesses était de 13 à 20 semaines. Les doses, considérables, furent bien tolérées. Mais une surveillance spécialisée est évidemment nécessaire.

En obstétrique, l'intérêt des perfusions d'ocytocine synthétique n'est plus à démontrer. Les indications en sont larges, mais au cours du travail elles demeurent nuancées et prudentes, comme le montreront plus loin des exemples d'accidents type intoxication hydrique. MERGER, LEVY et MELCHIOR, en 1964, publiaient une étude sur les perfusions lentes d'ocytocine synthétique au cours du travail de l'accouchement. La technique en est bien établie ; toutefois, pour confronter les résultats obtenus par les différents auteurs, il importe d'exprimer la posologie à l'aide d'une unité acceptée par tous. Avec la dilution habituelle de 5 unités d'ocytocine dans 500 cm3 de sérum glucosé, chaque goutte équivaut à 1/2 milli-unité. Lors de la pose de la perfusion, l'ocytocine synthétique n'est mélangée au sérum qu'une fois le réglage établi à XX ou à XXX gouttes, soit 10 ou 15 milli-unités à la minute. On évite ainsi le seul incident possible, la phase d'hypertonie initiale, d'ailleurs passagère, et qui, si elle se produisait, serait neutralisée par l'injection d'un antispasmodique.

En principe, la perfusion ne sera installée qu'après l'ouverture de l'oeuf, spontanée ou provoquée. C'est alors seulement que l'action de l'ocytocine prend tout son effet, lequel est habituellement rapide. Les contractions, qui sont séparées par un excellent relâchement utérin, suivies d'une progression régulière du mécanisme obstétrical, ont tous les caractères des contractions physiologiques. Naturellement la méthode exige une

surveillance constante par un personnel entrainé. Selon MERGER, les indications sont les suivantes :

- Présentation du sommet : pendant la période de dilatation, l'indication la plus fréquente relève des dystocies dynamiques, des anomalies de la contraction utérine, parfois par défaut de texture utérine, de dérèglement nerveux. Il peut s'agir d'hypocinésies de fréquence, d'amplitude, d'hypertonies, de dyscinésies par défaut d'harmonie contractile : autant de causes d'arrêt de la progression du travail puis de la dilatation du col. La perfusion d'ocytocine synthétique se trouve indiquée dans les hypocynésies de fréquence et d'amplitude. L'hypertonie utérine, qui à priori est une contre-indication logique de l'ocytocine, s'est montrée au contraire sensible à l'ocytocine en perfusion lente : un régime de contraction physiologique se rétablit alors que les spasmolytiques échouent. Naturellement il n'est ici question que de troubles fonctionnels et non de gêne par obstacle mécanique. L'ocytocine en perfusion lente ramène le rythme physiologique dans les hypercynésies de fréquence avec ondes contractiles insuffisantes ; il en est de même dans les dyscynésies par défaut d'harmonie contractile, dans les arythmies contractiles graves. Il est curieux d'opposer la complexité physiopathologique des troubles du travail pendant la période de dilatation, et l'unité du geste thérapeutique efficace.

Pendant la période d'expulsion, la perfusion d'ocytocine synthétique déjà en place favorise la rotation, la descente, le dégagement. On peut installer la perfusion seulement au cours du dégagement difficile, ce qui va éviter souvent le forceps associée à l'épisiotomie. Si enfin ce n'est qu'à la phase toute terminale qu'une aide de courte durée est hécessaire, on injectera, chez le multipare surtout, "une rinçure" de seringue ayant contenu puis rejeté deux unités d'ocytocine dans 20 cm3. Les indications de l'extraction artificielle demeurent, mais sa réalisation est facilitée.

Pendant la délivrance, la perfusion antérieurement posée sera poursuivie, ce qui économise sang et temps. Mais si on n'intervient que pour diriger la délivrance, à l'ocytocine on préfèrera la méthyl-ergobasine (Methergin SANDOZ).

MERGER pense que dans l'accouchement prématuré, la perfusion d'ocytocine a des indications limitées et précises pour abréger le travail. Pour éviter la souffrance foetale, la césarienne au début du travail, le forceps à la fin, conservent leurs indications. L'ocytocine ne trouve sa place que pour terminer rapidement un accouchement spontané, pour éviter l'anoxie foetale passagère chez les multipares.

L'épreuve du travail proposée il y a quelques années est adoptée par MERGER et LEVY. En cas de maladies maternelles en particulier cardiopathies, pneumopathies, il est avantageux d'abréger le travail : l'ocytocine est alors indiquée, comme elle l'est, associée aux sédatifs et hypotenseurs, dans les syndromes vasculo-rénaux, dans l'apoplexie utéro-placentaire.

- Présentation du siège : l'emploi des ocytociques reste discuté. Il semble bien indiqué chez la primipare, et améliore le pronostic foetal. Il s'agit souvent d'une simple dystocie dynamique, avec arrêt de la dilatation à 4 ou 6 cm. En cas d'échec, il faut conclure à une dystocie mécanique et agir en conséquence : la césarienne qui n'est plus nécessaire que dans 4 % des cas, la grande extraction ayant pratiquement disparue des statistiques.

En obstétrique, il existe des contre-indications des perfusions d'ocytocine synthétique :

. absolues, en présence d'un obstacle mécanique, de cicatrices utérines, de placenta praevia ;

. relatives : chez la multipare au-delà du 4° accouchement, à l'utérus sans doute fragile, ou en cas d'utérus surdistendus

par hydramnios, grossesse gémellaire, encore qu'un essai d'ocytocine soit à conseiller ;

. césarienne segmentaire antérieure, contre-indication plus absolue que relative, mais dans laquelle la perfusion d'ocytocine a pu avoir de bons résultats, si l'on est bien renseigné sur le protocole opératoire antérieur et les suites.

IV- ACCIDENTS D'ANTIDIURESE PAR ADMINISTRATION D'OCYTOCINE.

De tels accidents ne sont signalés qu'en obstétrique, sans doute parce que l'état gravidique est par lui-même un élément favorisant les perturbations hormonales, métaboliques, biochimiques permettant cette rétention hydrique. Nous allons d'abord résumer quelques faits cliniques, pour tenter ensuite de les expliquer sur le plan physiopathogénique.

WHALLEY et PRITCHARD, en 1963, rappelaient que les perfusions lentes de solution faible d'ocytocine, si largement utilisées en obstétrique et en gynécologie, étaient connues pour leurs risques : mais ceux-ci se limitaient à des réactions mécaniques violentes de la paroi utérine, avec, à l'extrême, rupture de celle-ci. Par contre, il n'était jusque là pas fait mention de complications d'un autre ordre, l'intoxication par l'eau, du fait d'une hypersécrétion d'hormone hypophysaire antidiurétique. Or en l'espace de huit mois, WHALLEY et PRITCHARD, de Dallas, en ont observé deux exemples : intoxication hydrique suffisamment sévère pour entrainer l'apparition de convulsions et de coma dans le post-partum, après avoir reçu de l'ocytocine et des quantités relativement importantes de perfusions veineuses de liquide sans électrolytes :

- Cas I. de WHALLEY et PRITCHARD : une jeune fille de 15 ans, blanche, célibataire, primipare, entre dans le service en plein travail. Elle a jusqu'ici caché son état à ses parents et

à son Ecole. L'examen montre un état de pré-éclampsie et on provoque le travail par 10 g de sulfate de magnésium par voie intra-musculaire. L'accouchement spontané se produit. La tension artérielle, auparavant élevée, retourne à des chiffres normaux. Toutefois, l'hémorragie vaginale semble excessive, l'utérus est relâché : on installe donc une perfusion intra-veineuse de 20 unités d'ocytocine dans 1.000 ml de solution dextrosée à 5 %, ce qui fait disparaitre l'hypotonie utérine et l'hémorragie vaginale. On poursuit la perfusion pendant encore huit heures et demi, avec un volume total de 4.000 ml. On note alors de l'excitation, de l'incohérence, imputées à l'hystérie dûe elle-même à ce que la grossesse fut alors connue. Peu après surviennent des convulsions généralisées, les réflexes tendineux profonds sont très vifs, la tension est à 10/6. On pense alors à un état d'éclampsie, traité par le sulfate de magnésium, 4 g intra-veineux et 10 g intra-musculaires. La malade tombe alors dans un état stuporeux profond. On admet alors que les convulsions et le coma étaient provoqués par une intoxication par l'eau. L'hyponatrémie est nette : 114 et 110 mEq par litre de sérum, alors qu'à l'entrée le taux était de 143 mEq ; la chlorémie était à 87 mEq. La perfusion intra-veineuse de 400 ml de solution de chlorure de sodium à 5 % surmonte rapidement l'oligurie, ramène la conscience, élève la natrémie et la chlorémie à 140 et 106 mEq/litre respectivement. Huit jours plus tard un tracé électro-encéphalographique était le reflet d'un syndrome convulsif. Un an plus tard, une seconde grossesse devait évoluer normalement, l'électro-encéphalogramme étant normal.

- Cas 2. de WHALLEY et PRITCHARD : une femme de 35 ans, noire, III, pare (5° grossesse, un avortement) est hospitalisée pour menace d'avortement paraissant inévitable. On installe une perfusion intra-veineuse d'ocytocine dans une eau dextrosée à 5 %. Trente et une heure plus tard, alors que la malade avait reçu un total de 5.000 ml de solution acqueuse contenant 520 unités d'ocytocine, un foetus de 18 cm a été expulsé ; pour

assurer une délivrance spontanée, on a poursuivi la perfusion, avec en quatre heures et demi 1500 ml d'eau dextrosée à 5 % contenant 120 unités d'ocytocine. C'est alors que survinrent des convulsions généralisées imposant le diagnostic d'intoxication par l'eau et commandant l'arrêt de l'ocytocine. A ce moment le sodium était inférieur à 115 mEq/litre, le chlore à 81 mEq/litre, le potassium était à 2,4 mEq/litre, l'urée à 2 mg/100 ml. On installa alors une perfusion veineuse de 500 ml de solution de chlorure de sodium à 5 % à laquelle on a ajouté 20 mEq de chlorure de potassium, ce qui provoqua une diurèse de 700 ml au cours de la première heure. Le lendemain la conscience était revenue, la natrémie était à 135 mEq/litre, la kaliémie à 3,1 mEq/litre, la chlorémie à 105 mEq/litre. Deux semaines plus tard, un électro-encéphalogramme montrait un tracé compatible avec le diagnostic de trouble convulsif et anomalies diffuses. Six mois plus tard, il était redevenu normal.

Quinze jours après la délivrance, on a étudié chez la malade l'action de l'ocytocine sur la diurèse : après ingestion de 1000 ml d'eau et stabilisation du flux urinaire, l'ocytocine a été injectée par voie intra-veineuse au rythme de 100 milli-unités par minute, soit une dose d'environ un tiers de celle qui avait été administrée avant l'apparition d'un syndrome d'intoxication hydrique. En l'espace de vingt minutes, la sécrétion urinaire baissait, passant de 14,5 ml/minute avant l'ocytocine à 1,4 ml/minute, taux maintenu aussi longtemps que la perfusion d'ocytocine a été poursuivie. Trente minutes après l'arrêt de l'ocytocine, la sécrétion urinaire était redevenue égale à ce qu'elle était avant la perfusion d'ocytocine.

Chez deux autres femmes, WHALLEY et PRITCHARD ont cherché à préciser l'action de l'ocytoxine sur la diurèse. La première femme était porteuse d'un foetus mort in utero depuis un certain temps déjà ; la seconde était en avortement incomplet. Chaque fois la diurèse aqueuse a été provoquée par la prise per os de 1.000 ml

d'eau, et entretenue par l'ingestion de volumes d'eau égaux à ceux de la diurèse. Une fois la sécrétion urinaire stabilisée, l'ocytocine, naturelle chez la première malade, synthétique chez la seconde, a été perfusée par voie veineuse, en solution d'eau dextrosée à 5 %, en débit constant. Au début le taux de perfusion a été de 10 milli-unités par minute, taux progressivement augmenté à 60 milli-unités par minute, en une période de temps suffisante pour que les modifications de l'excrétion urinaire se stabilisent jusqu'à l'augmentation suivante. Il a été ainsi possible de constater qu'une chute abrupte de la sécrétion urinaire s'est produite lorsque le rythme de l'infusion d'ocytocine s'est élevé au-dessus de 10 milli-unités par minute. Avec une dose de 50 milli-unités d'ocytocine, qu'elle soit naturelle ou synthétique, la sécrétion urinaire est tombée au-dessous de 10 % du taux existant avant la perfusion d'ocytocine.

LIGGINS a rapporté trente observations d'avortement incomplet traités par des doses relativement élevées d'ocytocine synthétique par voie veineuse. Parmi elles, il signale un cas d'intoxication hydrique ; mais les 29 autres femmes présentaient des signes de rétention hydrique intense. PITTMAN a décrit un cas d'intoxication hydrique provoquée par l'injection intra-veineuse d'ocytocine plus de grandes quantités de liquide dépourvu d'électrolytes, dans un avortement incomplet.

ABDUL-KARIM et ASSALI ont nettement démontré l'activité antidiurétique de l'ocytocine, chez des femmes enceintes et chez des sujets non enceintes. Pour ces dernières, il a démontré que l'activité antidiurétique de l'ocytocine diffère de celle de la vasopressin uniquement dans la réponse posologique et dans la durée de l'action. L'ocytocine est rapidement inactivée, de sorte qu'une injection intra-veineuse unique n'exerce aucun effet appréciable sur l'excrétion aqueuse, une perfusion intra-veineuse continue à un taux supérieur à 45 milli-unités par minute, donnera un effet antidiurétique d'intensité comparable à celui de la vasopressine, mais de plus courte durée.

A partir de cette quantité, de 45 milli-unités, l'activité antidiurétique de l'ocytocine augmente avec la dose, mais l'effet est toujours inférieur à celui d'une quantité égale de vasopressine : cela est vrai pour l'ocytocine naturelle comme pour la forme synthétique. A dose égale, la réponse antidiurétique est identique chez les femmes enceintes. Au rythme de perfusion de 50 milli-unités/minute, l'inhibition de la sécrétion urinaire dépasse 90 % chez des femmes avec rétention de foetus mort ou avec avortement incomplet.

Lorsqu'en fin de grossesse on perfuse, pour déclencher le travail, 20 milli-unités/minute ou moins encore, l'activité antidiurétique est faible, et on peut admettre que les modifications hydro-électrolytiques conduisant au syndrome d'intoxication hydrique ne sont pas à redouter. Par contre, lorsque l'ocytocine est administrée pour évacuer le produit de conception, en cas d'avortement manqué ou incomplet, ou pour stimuler les contractions en cas d'atonie utérine, les doses d'ocytocine employées sont souvent beaucoup plus élevées. Dans ce cas, il est essentiel que le volume de liquide sans électrolyse soit limité, en augmentant la concentration de l'ocytocique plutôt qu'en augmentant le rythme de la perfusion, ce qui augmenterait, à son tour, le volume d'eau perfusé.

DEV RAJ GUPTA et N.H. COHEN ont tout dernièrement rapporté deux cas d'intoxication hydrique à la suite d'injections trans-abdominales intra-amniotiques de solution saline hypertonique, déchlorurante, et de perfusions d'ocytocine. Le risque de voir survenir le syndrome était particulièrement élevé, puisque la déchloruration provoque une expansion du volume extracellulaire, à laquelle s'était ajouté l'effet antidiurétique de la perfusion d'ocytocine. Il ne faut donc pas omettre, en cas d'utilisation d'ocytocine, de restreindre en même temps l'administration de liquide sous toute ses formes, et cela dès le début de la perfusion d'ocytocine. Voici deux observations qui illustrent bien cette possibilité :

- Cas I. de DEV RAJ GUPTA et N.H. COHEN : Une femme de 37 ans, V. gravide, IV. pare, en est à la seizième semaine de sa grossesse et est hospitalisée. On pratique une injection de 200 ml de solution de chlorure de sodium à 20 % dans la cavité amniotique après aspiration d'un même volume de liquide. Après 15-16 heures de déchloruration, on fait une perfusion intra-veineuse d'une solution dextrosée à 5 % contenant 40 unités d'ocytocine pour 1.000 ml de la solution. L'expulsion du foetus et du placenta a lieu la nuit suivante. Tôt le matin d'après, survient une crise convulsive type grand mal alors qu'elle avait reçu 3.000 ml de solution dextrosée et 120 unités d'ocytocine en 23 heures. Elle avait ingéré de plus 1500 ml de liquide. Elle présenta encore deux crises convulsives dans les trente minutes qui ont suivi la première, avec vomissements, apnée, puis état de coma, avec myosis, sans oedème papillaire. Des convulsions focalisées au niveau de la main droite, un signe de Babinski à droite, ont été alors observés. Le laboratoire indiqua alors une natrémie à 140 mEq/litre, une kaliémie à 3,6 mEq/litre,une chlorémie à 76 mEq/litre, une osmolarité sérique de 242 mOsm/litre ; une glycémie à 150 mg/100 ml, une urée sanguine à 2 mg/100 ml. Les examens d'urine ont donné une natrurie à 108 mEq/litre, une kaliurie à 15 mEq/litre avec 60 mEq/litre de chlorure, et une osmolarité urinaire de 421,6 mOsm/litre. On porte le diagnostic d'intoxication hydrique et on traite la malade par une solution de chlorure de sodium à 3 % avec du bicarbonate de soude, 20 mg de furosemide par voie intra-veineuse. L'apnée exigea l'application d'un appareil à respiration assistée BENNETT. A ce moment un électro-encéphalogramme enregistré révélé un ralentissement généralisé avec prépondérance au niveau du côté gauche. Une ponction rachidienne montra une pression à 340 mm, un taux de protéines à 51, de glucose à 214, de chlorure à 119, mais aucun élément cellulaire. Le traitement ramena le taux des électrolytiques sériques à la

normale en quelques heures, avec diurèse intense, disparition des crises focales ; mais le coma profond persistait sans respiration spontanée. La malade devait mourir dix jours après la déchloruration. L'autopsie révéla un oedème macroscopique de tous les organes, une pneumonie bilatérale, un oedème cérébral microscopiquement révélé, masqué par les altérations autolytiques.

- Cas 2. de DEV RAJ GUPTA et N.H. COHEN : une fille de 18 ans I. geste, nullipare, enceinte de 18 semaines, est traitée le jour de l'admission par une injection intra-amniotique de 150 ml de solution de chlorure de sodium à 20 % après aspiration du même volume de liquide amniotique. Au cours de la soirée, la soif était intense, et les émissions urinaires très réduites. Le lendemain matin, on commence une perfusion de solution dextrosée à 5 % contenant 40 unités d'ocytocine par 1.000 ml de solution. Foetus et placenta furent expulsés au cours de la nuit. Tôt le lendemain matin, la malade présente une crise convulsive généralisée, alors qu'elle avait reçu en perfusion 3.500 ml de solution contenant 140 unités d'ocytocine en l'espace de 24 heures. Par la suite, deux nouvelles crises avec vomissements se sont produites, cédant bientôt à l'administration de phénobarbital, diazepan et diphenylhydantoïne. La malade demeure encore un certain temps désorientée, somnolente, avec mydriase intense, encore que le photoréflexe pupillaire persiste normal. On ne trouve ni oedème papillaire, ni déficit neurologique localisé. Les examens de laboratoire donnent alors :

- natrémie à 112 mEq/litre ;
- kaliémie 2,4 mEq/litre ;
- chlorures 82 mEq/litre ;
- glycémie 150 mg/100 ml.

Le traitement consiste en une perfusion intra-veineuse de solution de chlorure de sodium à 3 % avec bicarbonate de soude chlorure de potassium et 20 mg de furosemide, la thérapeutique

anticonvulsivante étant poursuivie. En une heure, les taux électrolytiques s'étaient élevés :

- natrémie 121,5 mEq/litre ;
- kaliémie 3,5 mEq/litre ;
- chlorures 82 mEq/litre

pour redevenir normaux les heures suivantes. La diurèse fut alors abondante. Les tracés électro-encéphalographiques sont eux aussi redevenus lentement normaux. Les troubles de conscience avaient disparu en 48 heures.

En dehors des indications obstétricales, l'ocytocine a pu provoquer la réalisation d'un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER ou sécrétion exagérée, inappropriée, d'hormone antidiurétique. Selon E. BERNARD-WEIL, le syndrome serait très fréquent, puisqu'il l'a observé chez 23 malades atteints d'une lésion cérébrale, et chez quatre sujets porteurs de cancer pulmonaire sans métastase cérébrale.

Pour cet auteur, l'hyponatrémie sur laquelle on se base, en particulier, pour diagnostiquer le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, semble, en fait, beaucoup plus inconstant que l'abaissement de la clearance de l'eau libre. Baisse qui lui parait en effet être le meilleur témoin d'une hausse de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, et qui peut être utilisée pour suivre l'évolution du syndrome humoral. Et puisqu'une autre cause de chute de la clearance de l'eau libre réside dans l'insuffisance corticosurrénalienne, il suffirait de déterminer en même temps le taux des corticoïdes urinaires : si ce taux est trouvé normal, c'est donc bien la seule sécrétion accrue d'hormone antidiurétique qui doit être rendue responsable du déséquilibre humoral observé.

Sur le plan pratique, il faut donc compter avec un possible syndrome d'hypersécrétion d'hormone antidiurétique au cours d'un traitement par ocytocine qui elle-même risque de limiter la diurèse, directement ou indirectement : d'où un syndrome de rétention hydrique, bénin et transitoire si on suspend l'ocytocine et si on met immédiatement en oeuvre le traitement approprié, mais parfois aussi gravissime, puisque dans certains cas, nous l'avons vu plus haut, l'évolution a été mortelle.

Il nous reste, en manière de conclusion de dégager le mécanisme physiopathogénique de ces accidents.

V- INTERPRETATION PHYSIOPATHOGENIQUE

Des constatations apparemment contradictoires se dégagent des faits d'observation clinique, selon lesquels un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER a pu survenir au cours d'un traitement par ocytocine - il est vrai toujours chez des parturientes, on ne peut donc exclure totalement le rôle de l'état puerpéral des malades ; mais aussi selon lesquels l'adjonction d'ocytocine, qui directement ou indirectement intervient dans l'équilibre hydro-électrolytique, a pu au contraire rétablir celui-ci, en association avec de faibles doses d'A.C.T.H.

A ce sujet, il nous faut citer les observations de E. BERNARD-WEIL qui a vu apparaitre un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique chez 23 sujets atteints d'encéphalopathies diverses, avec oedème cérébral, et chez quatre malades porteurs de cancer extra-pulmonaire sans métastase cérébrale. L'ocytocine associée à de faibles doses d'A.C.T.H. lui a permis, dans 23 cas sur 27, d'obtenir une élévation de la clearance de l'eau libre, dont la baisse était nettement l'expression d'une sécrétion exagérée, inappropriée, d'hormone antidiurétique. Dans la plupart de ces cas, il s'agissait de sujets atteints d'une affection cérébrale, la thérapeutique associée se montrant ainsi active contre l'oedème cérébral, expression anatomique de l'hypersécrétion d'hormone antidiurétique. Le traitement a également transformé l'état clinique. Dans ces observations, ce qui nous intéressera plus particulièrement est l'hypothèse d'une action centrale de l'ocytocine, capable de freiner la sécrétion neuro-hypophysaire, à condition toutefois que la

posologie n'en soit que très progressivement augmentée, sans jamais dépasser un dosage optimal. Celui-ci parait se situer autour de 7 à 10 Unités injectées dans un véhicule retard. Car si cette dose est dépassée, on assiste alors à un effet d'échappement, et à la mise en évidence des faibles activités antidiurétiques de l'ocytocine.

L'action centrale parait d'ailleurs confirmée par les faits cliniques : en effet, sur les 27 malades que E. BERNARD-WEIL a traités, quatre étaient porteurs de cancers sans origine pulmonaire, sans métastases cérébrales. L'association ocytocine-A.C.T.H. a échoué dans un cas ; dans les trois autres cas, elle n'a provoqué qu'une correction momentanée du syndrome d'hypersécrétion d'hormone antidiurétique, avec amélioration transitoire de l'état clinique des malades. Ces résultats sont donc inconstants et de courte durée lorsque le traitement s'adresse à des sujets exempts de toute atteinte cérébrale. Par contre, la combinaison hormonale A.C.T.H. + ocytocine assure des résultats assez constants lorsqu'il s'agit de traiter une affection cérébrale génératrice d'oedème du cerveau.

Si maintenant nous tentons de comprendre le mécanisme d'action de l'ocytocine sur l'équilibre hydro-électrolytique, force nous est de reconnaitre que les explications fournies par les différents auteurs sont assez contradictoires. GUPTA et COHEN, à propos de deux observations de syndrome de SCHWARTZ-BARTTNER survenues chez des femmes enceintes, et se rapportant également aux travaux publiés sur la question, rappellent qu'il est bien établi que l'ocytocine possède une activité antidiurétique d'environ 1/200 fois celle de la vaso-pressine, ou pitressine. Cette action antidiurétique s'exerce par une action directe sur le rein et non pas au moyen indirect d'une stimulation de l'hormone antidiurétique : en effet, l'ocytocine continue à exercer une action antidiurétique chez les sujets atteints de diabète insipide, et chez des volontaires normaux dont la sécrétion d'hormone antidiurétique a été préalablement bloquée par alcoolisation, comme

l'ont montré en 1961 ABDUL-KARIM et ASSALI (Effects on renal haemodynamics and water and electrolyte excretion, Journ. Lab. Clin. Med. 1961 57 p. 522-532). Ces mêmes auteurs ont montré que chez les femmes enceintes sous perfusion continue intra-veineuse d'ocytocine, l'antidiurèse ne commence que lorsque le rythme d'administration est d'environ 15 milli-unités/minutes ; elle atteint son maximum à 45 milli-unités/minute. Il est évident que la quantité d'ocytocine ne parait pas être le facteur de contrôle dans la production de l'intoxication par l'eau lorsque le taux administré dépasse 45 milli-unités/minute, c'est-à-dire 65 unités par 24 heures en perfusion intra-veineuse continue. Chez les deux malades de GUPTA et COHEN, le taux de perfusion avait été de 83 mU/minute d'ocytocine chez l'une, de 97 mU/minute d'ocytocine chez l'autre. Dans les 16 cas d'intoxication hydrique provoquée par ocytocine et relatés dans la littérature (LIGGINS, WHALLEY, POTTER, SELF, SILVA, LILIEN, JOSEY, GOODLIN, BILCK) les taux de perfusion ont varié de 44 à 1.366 mU/minute d'ocytocine. Bien des auteurs soulignent la nécessité de fortes doses d'ocytocine pour que se produise le syndrome d'intoxication hydrique, en réalité cette idée n'est confirmée ni expérimentalement (ABDUL-KARIM) ni cliniquement (LILIEN). Une fois que la malade reçoit l'ocytocine à un rythme d'administration qui provoque le maximum d'effet antidiurétique, soit en moyenne 45 mU/minute, le degré d'importance de la rétention hydrique va dépendre de la quantité de liquide reçu. Une injection intra-veineuse unique, ou des injections intra-musculaires d'ocytocine ne provoquent aucune modification de la sécrétion urinaire, pour la raison que l'ocytocine est très rapidement détruite dans l'organisme. L'effet antidiurétique de l'ocytocine parait dépendre d'un taux critique et constant de l'hormone. Dans les conditions d'antidiurèse maximale, la perte hydrique est limitée par la perte obligatoire de 800 à 1.000 ml par jour. Si dans de telles conditions, on administre à la malade de grandes quantités de liquide sans électrolytes, l'eau sera retenue dans l

ième avec pour . ina. ert,

l'organisme avec pour conséquence une hyponatrémie, et finalement, un syndrome d'intoxication hydrique.

La première malade de GUPTA et COHEN avait reçu 4.500 ml de liquide ne renfermant pas d'électrolytes en l'espace de 24 heures. Etant donné la perte urinaire obligatoire de 1.000 ml, la malade avait un excédent net de 3.500 ml à ajouter au volume des liquides extra-cellulaires et des autres liquides organiques. En tenant compte d'une teneur normale sérique en sodium de 140 mEq/litre, et une teneur totale de l'organisme de 30 litres d'eau, la chute calculée de la natrémie aurait dû être de 125-126 mEq/litre. Pourtant cette malade a présenté une hyponatrémie de 104 mEq/litre. Ce même calcul peut être appliqué à la seconde malade de GUPTA et COHEN. Il faut donc rechercher l'intervention d'autres facteurs dans cette chute extrême de la natrémie.

Au début du syndrome d'intoxication hydrique, et avant la mise en oeuvre de tout traitement pour le combattre, la première malade de GUPTA et COHEN avait une natrémie de 104 mEq/litre et un chiffre d'osmolarité sérique de 262 mOsm/litre avec en même temps une natriurie de 108 mEq/litre et un taux d'osmolarité urinaire de 421,6 mOsm/litre. Ce qui représente une perte urinaire de sodium disproportionnée à la très basse natrémie. Chez la seconde malade de ces mêmes auteurs, on n'a pas pu doser les électrolytes urinaires avant la mise en route du traitement du syndrome d'intoxication hydrique. Mais on a pu constater que l'augmentation du volume liquidien extra-cellulaire, dans diverses circonstances, peut conduire à une natriurie intense en présence d'une natrémie très basse. LEAF a démontré que pendant l'expansion du volume extra-cellulaire chez des malades recevant des perfusions intra-veineuses de vaso-pressine, l'excrétion urinaire de sodium augmente : ce qui n'est dû ni à l'action directe de la vaso-pressine injectée sur le rein, ni à une baisse du taux d'aldostérone, mais bien à une réponse homéostatique de

l'hyperexpansion du volume du liquide extra-cellulaire. Des conclusions analogues ont été formulées dans d'autres conditions d'hyper-hydratation par d'autres auteurs (STRAUSS, DAVIS et ROSENBAUM 1952) et dans le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (BARTTER et SCHWARTZ 1967). Il est clair que l'intensification des pertes urinaires de sodium se produit secondairement à une expansion du volume liquidien extra-cellulaire, et quelle que soit la cause de cette expansion. Chez les femmes recevant de l'ocytocine, on trouve habituellement une expansion du volume liquidien extra-cellulaire, laquelle est responsable d'une perte sodique disproportionnée dans leurs urines.

Dans le cas particulier de femmes enceintes, et de déclenchement du travail par les injections d'ocytocine, il faut se rappeler que dans les conditions normales, le liquide amniotique est isotonique par rapport aux autres liquides de l'organisme. L'injection d'une solution saline hypertonique dans la cavité amniotique augmente considérablement l'osmolarité du liquide amniotique. Pour assurer une nécessaire isotonicité, le sodium commence à s'échapper et l'eau pénètre dans la cavité amniotique, entrainant une chute rapide de la tonicité du liquide intra-amniotique et une certaine augmentation du volume de la cavité intra-amniotique ; il peut ne pas de produire d'élévation de la natrémie, comme l'ont constaté KING et FRIEDMAN chez leur malade, parce que la diffusion du sodium dans les liquides organiques est progressive, et laisse aux mécanismes de compensation le temps de se produire. Le déplacement du sodium dans les liquides organiques correspond à une augmentation de la natrurie, à une soif intense, puis à une diminution du volume urinaire, à un déplacement de l'eau intra-cellulaire vers le secteur extra-cellulaire dont le volume augmente. Ce qui finalement est compensé par une augmentation de l'excrétion rénale en sodium et en eau dans les jours qui suivent, de sorte que chez les malades de GUPTA et COHEN, le volume extra-cellulaire

était déjà en expansion au moment où l'administration d'ocytocine a commencé : ce qui a vraisemblablement contribué à la réalisation du syndrome d'intoxication hydrique, et cela de deux façons :

1- L'augmentation du volume extra-cellulaire, déjà présente au moment de la mise en oeuvre du traitement par ocytocine, explique que ce liquide en excédent n'ait pu être éliminé sous l'effet antidiurétique de la perfusion d'ocytocine.

2- Ce volume extra-cellulaire en expansion, qui s'est encore accru après l'administration de liquides contenant l'ocytocine est responsable d'une perte sodique urinaire augmentée.

Sur le plan pratique, ces conceptions physiopathogéniques ont d'importantes conséquences :
chez toute femme recevant des perfusions contenant de l'ocytocine, et plus particulièrement encore lorsqu'on a procédé auparavant à une injection intra-amniotique de solution chlorurée, il faut restreindre le volume total de liquide administré, à 800 à 1000 ml par jour et cela dès le début de l'administration de l'ocytocine. Il est indispensable de mesurer les taux sériques d'électrolytes, d'emblée en tant que valeur de départ, puis ensuite en dosages répétés régulièrement. En réduisant l'emploi des liquides sans électrolytes à un minimum, en utilisant les injections intra-veineuses de solutions salines en quantité également limitée, on réduira mais partiellement seulement le risque, puisque si l'hypo-osmolarité sera évitée, la possibilité d'une surexpansion du volume des liquides extra-cellulaires demeure. En abaissant la dose d'ocytocine, on ne diminue pas le risque de syndrome de BARTTNER SCHWARTZ, à moins que le rythme de perfusion soit inférieur à 45 mU/minute. Mais cette réduction n'est généralement pas possible, puisque seules des doses beaucoup plus élevées seront efficaces dans le déclenchement du travail, si l'on désire obtenir un avortement thérapeutique.

Dans la plupart des observations, le syndrome d'intoxication hydrique n'a été décelé qu'après que la malade ait présenté des crises convulsives généralisées. On a souvent méconnu la signification des symptômes précoces il est vrai de type bien banal, céphalées, nausées, vomissements, confusion mentale, malaise subjectif. Les formes bénignes et moyennes d'intoxication hydrique cèdent à l'arrêt de l'ocytocine et à la suppression de toute administration de liquide ; les formes sévères exigent, en outre, l'injection intra-veineuse d'une solution de chlorure de sodium à 3 %.

VI- CONCLUSIONS

I/ Depuis le début du siècle, on connait les propriétés de l'ocytocine sur le muscle utérin, et on les a largement utilisées pour déclencher, renforcer ou accélérer le travail de l'accouchement. Mais on ne disposait encore que de l'hormone naturelle, et d'une posologie beaucoup trop massive : des accidents foetaux et maternels se produisirent, risquant de jeter le discrédit sur une méthode par ailleurs très précieuse.

II/ Plus récemment, l'emploi d'une ocytocine synthétique, purifiée, permit de nuancer la posologie et d'éviter les accidents mécaniques de naguère. Par contre, un autre type de complication, d'ailleurs rare, fut signalé, sous la forme du syndrome dit d'intoxication hydrique, relevant d'une sécrétion inappropriée d'hormone hypophysaire antidiurétique.

III/ Nous avons étudié les indications de l'ocytocine synthétique, actuellement administrée en perfusions intraveineuses lentes, très strictement dosées : en neurologie, en neuro-chirurgie, en obstétrique surtout. Les accidents d'antidiurèse peuvent demeurer discrets, purement biologiques, sans traduction clinique nette. Mais il se peut également que l'hyponatrémie soit telle que des manifestations de convulsions, d'obnubilation, apparaissent, avec des tracés électro-encéphalographiques très perturbés.

IV/ Des recherches ont réussi à élucider le mécanisme physiopathogénique de tels accidents. En fait, l'ocytocine n'agit

ni directement sur le rein, ni sur la sécrétion d'hormone antidiurétique ; bien davantage, elle ne provoque de rétention hydrique que dans la mesure où des perturbations d'osmolarité se sont produites à la suite de l'administration de quantités excessives de liquide perfusé, soit pour injecter l'ocytocine, soit surtout pour faire passer dans la perfusion de grands volumes de liquide dépourvu d'électrolytes.

V/ Ces constatations cliniques et expérimentales permettent de réduire les risques d'intoxication hydrique au cours de l'administration d'ocytocine, et de corriger le syndrome s'il survient : la dose minimale adtive de 45 mU/minute d'ocytocine ne doit pas être modifiée, mais le volume des liquides perfusés doit être très réduit. Le traitement des formes bénignes et moyennes réside dans l'arrêt de l'ocytocine et des autres perfusions de liquide ; en cas de formes sévères, on y ajoutera l'injection intra-veineuse d'une solution de chlorure de sodium à 3 %. Enfin le syndrome s'annonce par des céphalées, des nausées et vomissements, de la confusion mentale, un malaise subjectif : en arrêtant immédiatement l'ocytocine, on évitera d'aller jusqu'aux grandes convulsions et à l'oedème cérébral, dont l'évolution peut être redoutable.

BIBLIOGRAPHIE

ABDUL-KARIM R., ASSALI N.S. -
Renal Function in human pregnancy. V. Effects of oxytocine on renal hemodynamics and Water and electrolyte excretion.
Journ. Lab. Clin. Med. 1961, 57, p. 522-532.

BALESSE E., RASIO E. -
Mécanisme d'action de l'ocytocine sur la concentration plasmatique des acides gras libres chez le Chien
Arch. Intern. Pharmac. Therap. 1965, 157, p. 356-366.

BARTTER F.C., SCHWARTZ W.B. -
The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone
Am. Journ. Med. 1967, 62, p. 790-806.

BERDE B., CERLETTI A. -
Ueber die antidiuretische und diuretische Wirking von synthetischen Oxytocin im Wasser Diureseversuch an Rattent Helvet.
Physiol. Pharmacol. Acta 1956, 14, p. 129-133.

BERNARD-WEIL E., DAVID M. -
Utilisation de l'ocytocine au cours du traitement hormonal des syndromes de sécrétion "inappropriée" de l'hormone antidiurétique en neurochirurgie.
Presse Méd. 1° mai 1965, 73, p. 1281-1284.

BERNARD-WEIL E. -
Ocytocine et syndrome de Schwartz-Bartter
Schweiz. Med. Wooh. 1966, 96, p. 212-217

BILCK W., DORR P. -
Water intoxication and grand mal seizures due to oxytocin.
Canad. Med. Assoc. Journ. 1970, 103, p. 379-382

BRUNDIN J., ENGSTROM L. -
Studies of diuresis during spontaneous and oxytocin-induced labor
Gyn. Obst. 1960, 16, p. 577-582.

BRUNNER H., KUSCHINSKY G., MUNCHOW O., PETERS G. -
Der Einfluss von natürlichem und synthetischem Oxytocin auf endogene Kreatinin-clearance Salzausscheidung und Saureausscheidungsfähigkeit der Ratte und auf die Diurese des Menschens
Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 1957, 230, p. 80-88

BURT R.L., LEAKE N.H., DANNENBURG W.N. -
Effect of synthetic oxytocin on plasma non esterified fatty acids, triglycerides and blood glucose
Obst. Gynec. 1963, 21, p. 708-714.

BURT R.L., LEAKE N.H., DANNENBURG W.H. -
Comparative metabolic effects of certain oxytocic preparations and related compounds on blood glucose and plasma N.E.F.A.
Obst. Gynec. 1964, 23, p. 574-581.

CROSS R.B., DICKER S.E., KITCHIN A.H., LLOYD S., PICKFORD M. -
The effect of oxytocin on the urinary excretion of water and electrolytes in man
Journ. Physiol. Londres 1960, 153, p. 553-558.

DEV RAJ GUPTA, COHEN N.H. -
Oxytocin "salting out", and water intoxication
Journ. Am. Med. Assoc. 1° mai 1972, 220, p. 681-683

FREY J., KERP L., REICHARDT W. -
Zum Vasopressin-Oxycitocin-Antagonismus beim Menschen
Klin. Woch. 1959, 37, p. 325-333.

GOODLIN R.C., KRESCH A.J. -
Amniotic fluid osmolarity following intra-amniotic injection of saline
Am. Journ. Obst. Gyn. 1968, 100, p. 839-842.

JOSEY W.E., PINTO A.P., PLANT R.F. -
Oxytocin-induced water intoxication
Am. Journ. Obst. Gyn. 1969, 104, p. 926-933.

KLEINKNECHT D., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G., DOLAIS J. -
Administration intra-veineuse de lysine-8-vasopressine et d'ocytocine synthétiques. Effets sur les taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de l'insuline
Presse Méd. 10 mai 1969, 77, p. 856-858.

KUMAR D., RUSSER J. -
Oxytocin perfusions during therapeutic abortions
Bull. Johns Hopkins Hosp. oct. 1961, 109, p. 140-147.

LIGGINS G.C. -
The treatment of missed abortion by high dosage syntocinon intravenous infusion
Journ. Obst. Gynec. Brit. Commonwealth, 1962, 69, p. 277-28I.

LILIEN A.A. -
Oxytocin-induced water intoxication
Obst. Gynec. 1968, 32, p. 171-173.

MERGER R., LEVY J., MELCHIOR J. -
L'ocytocine synthétique en perfusion lente au cours du travail de l'accouchement.
Presse Méd. 25 Janv. 1964, 72, p. 253-255.

PITTMAN J.G. -
Water intoxication due to oxytocin
New Engl. Journ. Med. 1963, 268, p. 48I-482.

POTTER R.R. -
Water retention due to oxytocin
Obst. Gynec. 1964, 23, p. 699-704.

RAVINA J.H. -
Perfusion d'ocytociques au cours des avortements thérapeutiques.
Presse Méd. 31 Mars, 1962, 70, p. 797.

SAS M., KOVACS L., UHLARIK S. -
La valeur clinique de l'épreuve à l'ocytocine
Therapia Hungarica mars 1963, 11, p. 15-19.

SAUNDERS W.G., MUNSICK R.A. -
Antidiuretic potency of oxytocin in women post partum
Am. Journ. Obst. Gyn. 1966, 95, p. 5-11

SCHWARTZ W.B., BENNETT W., CURELOP S., BARTTER F.C. -
A syndrom of renal loss sodium and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Am. Journ. Med. 1957, 23, p. 529-532.

SELF J. -
Water intoxication induced by oxytocin administration
Am. Journ. Med. Sciences, 1966, 252, p. 573-574.

SILVA P., ALLAN M.S. -
Water intoxication due to high doses of synthetic oxytocin.
Obst. Gyn. 1966, 27, p. 517-520.

THIBAULT Ph. -
Ocytocine et syndrome de Schwartz-Bartter
Presse Méd. 17 Sept. 1966, 74, p. 1982.

WAGNER G. -
Induction of abortion or labor by intra-amniotic injection of hypertonic solutions.
Clin. Obst. Gynec. 1966, 9, p. 520-534.

WHALLEY P.J., PRITCHARD J.A. -
Oxytocin and water intoxication
Journ. Am. Med. Assoc. 9 Nov. 1963, 186, p. 601-603.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I- INTRODUCTION	1
II- HISTORIQUE	3
III- LES INDICATIONS DE L'OCYTOCINE	9
A/ En neurologie et neuro-chirurgie	9
B/ En obstétrique	13
IV- ACCIDENTS D'ANTIDIURESE PAR ADMINISTRATION D'OCYTOCINE	20
V - INTERPRETATION PHYSIOPATHOGENIQUE	29
VI- CONCLUSIONS	36
BIBLIOGRAPHIE	38

VU : LE DOYEN

Signé : LOYGUE

VU : LE PRESIDENT

Signé : BRICAIRE

VU : LE RECTEUR et Permis d'Imprimer

Signé : MALLET